

## Бициклом для лечения лекарственного поражения печени: анализ соответствия показателей предрасположенности с использованием общенациональной базы данных стационарных пациентов

Юнфэн Ван, Жунтао Лай, Пэйлань Цзун.

Опубликован первый 14 апреля 2021 Исследования Статья

<https://doi.org/10.1177/03000605211005945>

Информация о статье

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853430/>

### Абстракт

#### Цель:

Оценить эффективность и безопасность бициклола у пациентов с лекарственным поражением печени (ЛПП) с использованием общенациональной базы данных.

#### Методы:

Мы ретроспективно проанализировали клинические данные пациентов с ЛПП в базе данных DILI-R. Для уравновешивания бициклола и контрольной группы было выполнено сопоставление оценок предрасположенности, а восстановление аланинаминотрансферазы (АЛТ) сравнили между двумя группами. Выявлены факторы, связанные с восстановлением и безопасностью АЛТ.

#### Полученные результаты:

В анализ были включены данные 25 927 пациентов. Восемьдесят семь случаев были включены в группу бициклола, из них 932 случая - в контрольную группу. При сопоставлении оценок предрасположенности один к одному было получено 86 совпадающих пар. Скорость нормализации АЛТ в группе бициклола была значительно выше, чем в контрольной группе (50,00% против 24,42%), и статистическая значимость была обнаружена в тесте превосходства. После корректировки исходных уровней АЛТ, исходных уровней общего билирубина, пола, возраста, острых или хронических заболеваний печени и подозреваемых лекарств в многомерном логическом регрессионном анализе основными факторами, влияющими на восстановление АЛТ, были временной интервал между тестами АЛТ (дни) и групповой фактор (лечение бициклолом). Не было различий в доле нарушения функции почек или аномалий крови между двумя группами.

#### Выводы:

Бициклом - потенциальный кандидат на ЛПП.

**Ключевые слова:** Медикаментозное поражение печени, лечение, бициклом, сопоставление показателей предрасположенности, аланинаминотрансфераза, поражение печени.

#### Вступление:

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является основной этиологией поражения печени. По мере того, как на рынок выходит все большее количество лекарств, все большее распространение получают

те, которые ожидаемо или неожиданно метаболизируются в токсичные вещества в организме человека. Эти токсичные агенты могут вызывать обширный окислительный стресс, воспаление и апоптоз гепатоцитов, что приводит к печеночной недостаточности и даже смерти. 1- 3 Хотя истинная частота ЛПП может быть недооценена из-за трудностей диагностики и занижения данных, по оценкам исследований, частота составляет от 14 до 19 случаев на 100 000 человек, получающих лекарства по рецепту. 4 , 5 Кроме того, ЛПП является наиболее частым показанием для срочной трансплантации печени в США и Европе. 6 , 7 Дополнительные и альтернативные лекарства (СМ) становятся все более важным фактором, способствующим ЛПП, особенно в азиатских странах. 8

Основное лечение ЛПП включает прекращение приема лекарств, вызывающих нарушение, и интенсивную поддерживающую терапию. Многие агенты, включая N-ацетилцистеин (НАС), силимарин, антиоксиданты, S-аденозинметионин, урсодезоксихолевую кислоту или их комбинацию, применялись у пациентов с ЛПП и другими формами токсичности для печени. 9 , 10 N-ацетилцистеин был тщательно изучен в парацетамол-индуцированной недостаточности острой печеночной (АЛФ), и его потенциальное использование было предложено в не-парацетамола наркотиков индуцированных АЛФ. В настоящее время НАС является единственным рекомендованным лекарством для лечения взрослых с лекарственно-индуцированной острой ОПЧН на ранней стадии. 3 Тем не менее, большая часть пациентов не отвечает на эти методы лечения.

Бициклол как средство защиты печени одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая для пациентов с аномальным уровнем АЛТ, вызванным различными заболеваниями печени. Предыдущие исследования показывают, что бициклол может не только снижать уровень АЛТ в сыворотке крови, но и способствовать восстановлению тканей печени. 11 Основные механизмы его защитных эффектов включают поглощение активных форм кислорода, ингибирование перекисного окисления липидов, защиту мембран клеток печени и функции митохондрий, а также ингибирование воспалительных цитокинов. 12- 15

Эффективность и безопасность бициклола при лечении ЛПП еще недостаточно исследованы. Одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) показало, что бициклол предотвращает возникновение противотуберкулезного ЛПП у пациентов с основным заболеванием печени. 16 Кроме того, Nаiqiong et al. 17 сообщили, что бициклол эффективен при повреждении печени, вызванном статинами.

Хотя рандомизированные контролируемые исследования считаются золотым стандартом оценки новых лекарств и вмешательств, они определяют только то, является ли данное лекарство или вмешательство эффективным для конкретной группы пациентов. Для практикующих врачей более важно знать, подойдет ли это для обычных пациентов в их конкретных условиях. Это внутреннее ограничение может быть разрешено только с помощью реальных исследований. 18 Таким образом, в настоящем исследовании используется общенациональная база данных стационарных пациентов (DILI-R) 19 для оценки эффективности и безопасности перорального приема бициклола у пациентов с DILI.

## **Материалы и методы:**

Источник данных.

В этом ретроспективном исследовании использовалась база данных DILI-R, которая включает данные о 25 927 подтвержденных случаях ЛПП в 308 больницах материкового Китая. 19 База данных включает в себя следующие данные: возраст, пол, историю болезни печени, предполагаемые препараты и

диагноз. В дальнейшем диагноз был подтвержден с использованием метода оценки причинно-следственной связи Roussel Uclaf или экспертного заключения (в соответствии с методом оценки причинно-следственной связи методом экспертного заключения). 20 Критерии включения не включали конкретные пороговые уровни химического состава печени. Протокол исследования DILI-R был рассмотрен и одобрен наблюдательным советом больницы Ренджи Шанхайского университета Цзяо Тонг, Шанхай, Китай (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02407964). Из-за ретроспективного дизайна исследования не требовалось информированного согласия.

### **Групповое назначение и сопоставление оценок склонностей**

В исследование были включены пациенты с ЛПП, которые прошли два теста на АЛТ, первый из которых показал уровень АЛТ > верхнего предела нормы (ВГН). Те, кто получал только бициклом (Beijing Union Pharmaceutical Factory, Пекин, Китай) для лечения после первого теста АЛТ, были определены как группа бициклола. Те, кто получал только поддерживающую терапию, были определены как контрольная группа. Все пациенты были дважды оценены на креатинин, азот мочевины крови, гемоглобин, лейкоциты и тромбоциты, и только пациенты с нормальными результатами в первом тесте были включены.

Учитывая различия в исходных характеристиках между пациентами в двух группах, для выявления когорты пациентов с аналогичными исходными характеристиками использовалось сопоставление оценок предрасположенности (PSM). PSM выполняли, как описано ранее. 21 год

Ковариаты включали возраст, пол, временной интервал между тестами на АЛТ, базальные уровни АЛТ, базальные уровни общего билирубина (TBIL), историю болезни печени, острое или хроническое повреждение печени и категории подозреваемых лекарств. Используя меры вмешательства в качестве зависимых переменных и коварианты в качестве независимых переменных, мы оценили показатель склонности с помощью логистической регрессии. Сопоставление было выполнено с использованием протокола сопоставления 1: 1 без замены (алгоритм жадного сопоставления) с шириной каверномера, равной 0,2 стандартного отклонения логита оценки склонности. Наконец, эффект вмешательства был оценен между двумя сбалансированными группами.

### **Конечные точки исследования 22, 23**

Пациенты в группе бициклола оценивались на уровень АЛТ до и после лечения. Пациентов контрольной группы также дважды оценивали на АЛТ.

Первичной конечной точкой эффективности была скорость нормализации АЛТ, а второй конечной точкой эффективности была скорость снижения АЛТ на 50%. Снижение уровня АЛТ 50% относится к скорости, с которой уровень АЛТ в сыворотке снижался до половины исходной концентрации АЛТ в сыворотке. Кроме того, были проанализированы все потенциальные факторы, влияющие на АЛТ.

Безопасность оценивалась по функции почек и отклонениям в анализах крови, которые были определены как значения, выходящие за пределы нормального диапазона.

статистический анализ

Метод PSM был использован для сопоставления пациентов в двух группах (1: 1). 24 Фишера точные или хи-квадрат тесты были использованы для сравнения категориальные переменные, и Стьюдента в паре Т-тест (параметрические переменные) или тест Манна-Уитни U (для непараметрических переменных) проводили для сравнения непрерывных переменных. Одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ использовался для определения потенциальных факторов, влияющих на нормализацию АЛТ. Все тесты были двусторонними, и  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Кроме того, для оценки эффективности лечения был проведен тест на превосходство

группы бициклола над контрольной группой. Был дан односторонний 97,5% доверительный интервал (ДИ), а  $p < 0,025$  считалось статистически значимым. Все статистические анализы были выполнены с использованием SAS версии 9.3 (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США).

### Полученные результаты

#### Соответствие оценки склонности

Мы изучили данные 25 927 доступных пациентов (рис.). Из них 87 пациентов были включены в группу бициклола (получали бициклом перорально), а 932 пациента были включены в группу контроля. После ПСМ 1: 1 86 пар пациентов с различными типами ЛПП (смешанный тип составляли больше) продемонстрировали баланс и сопоставимые характеристики между группами (таблица 1). Средняя суточная доза бициклола в группе бициклола составляла 75 мг в течение  $17,92 \pm 16,57$  дней (медиана: 12,50).

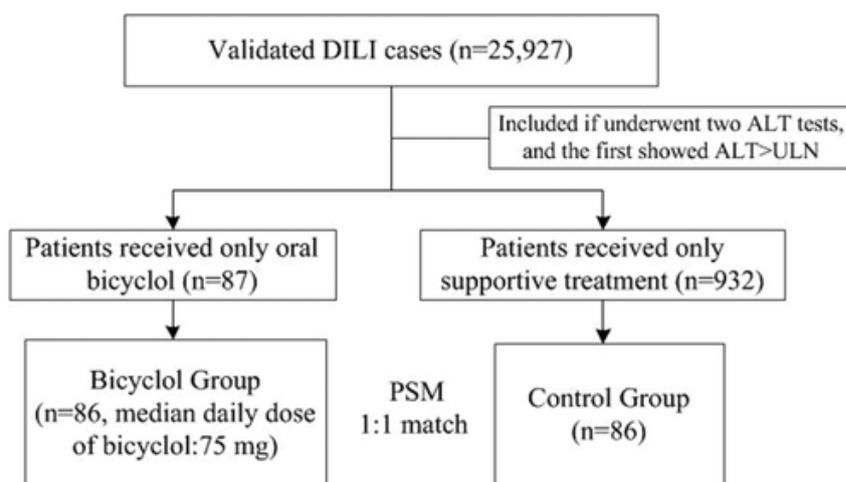


Рисунок 1. Блок-схема извлечения и анализа данных.

ЛПП - лекарственное поражение печени; АЛТ, аланинаминотрансфераза; ULN, верхний предел нормы; PSM, сопоставление оценок склонности.

Covariates	Statistical magnitude	Overall cohort			Matched cohort			
		Bicyclol	Control	p value	Bicyclol	Control	p value	
The time interval between ALT tests (days)*	N (Missing)	87 (0)	759 (173)		86 (0)	86 (0)		
	Median	9.00	10.00	0.9294	9.00	8.50	0.3729	
	Min–Max	1.00–63.00	1.00–666.00		1.00–63.00	1.00–71.00		
ALT (IU/L)	N (Missing)	87(0)	932(0)		86(0)	86(0)		
	Median	98.00	107.00	0.3600	99.00	91.00	0.1763	
	Min–Max	41.80–1102.00	35.00–2098.70		41.80–1102.00	42.00–1788.00		
TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	N (Missing)	77(10)	766(166)		76(10)	78(8)		
	Median	10.60	14.35	<.0001	10.68	9.55	0.4912	
	Min–Max	2.30–88.90	2.20–1618.00		2.30–88.90	2.40–107.00		
Sex	N (Missing)	87 (0)	915 (17)	0.1020	86 (0)	86 (0)	0.2205	
Male	N (%)	52 (59.77%)	463 (50.60%)		51 (59.30%)	43 (50.00%)		
Female	N (%)	35 (40.23%)	452 (49.40%)		35 (40.70%)	43 (50.00%)		
Age, years	N (Missing)	87 (0)	927 (5)	0.0453	86 (0)	85 (1)	0.0550	
	<45	N (%)	31 (35.63%)	434 (46.82%)		31 (36.05%)	43 (50.59%)	
	$\geq 45$	N (%)	56 (64.37%)	493 (53.18%)		55 (63.95%)	42 (49.41%)	
Liver disease history	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.0011	86 (0)	86 (0)	0.6499	
	No	N (%)	84 (96.55%)	776 (83.26%)		83 (96.51%)	84 (97.67%)	
	Yes	N (%)	3 (3.45%)	156 (16.74%)		3 (3.49%)	2 (2.33%)	
Acute or chronic DILI	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.7978	86 (0)	86 (0)	1.0000	
	Acute	N (%)	80 (91.95%)	864 (92.70%)		80 (93.02%)	80 (93.02%)	
	Chronic	N (%)	7 (8.05%)	68 (7.30%)		6 (6.98%)	6 (6.98%)	
Suspected drugs (antituberculosis drugs)	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	<0.0001	86 (0)	86 (0)	1.0000	
	No	N (%)	55 (63.22%)	804 (86.27%)		54 (62.79%)	54 (62.79%)	
	Yes	N (%)	32 (36.78%)	128 (13.73%)		32 (37.21%)	32 (37.21%)	
Suspected drugs (Traditional Chinese Medicines)	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.1419	86 (0)	86 (0)	0.7132	
	No	N (%)	66 (75.86%)	636 (68.24%)		66 (76.74%)	68 (79.07%)	
	Yes	N (%)	21 (24.14%)	296 (31.76%)		20 (23.26%)	18 (20.93%)	
Suspected drugs (cardiovascular system medicine)	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.0003	86 (0)	86 (0)	0.6599	
	No	N (%)	73 (83.91%)	877 (94.10%)		73 (84.88%)	75 (87.21%)	
	Yes	N (%)	14 (16.09%)	55 (5.90%)		13 (15.12%)	11 (12.79%)	
Suspected drugs (anti-tumor and immunomodulator)	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.2537	86 (0)	86 (0)	0.5770	
	No	N (%)	79 (90.80%)	806 (86.48%)		78 (90.70%)	80 (93.02%)	
	Yes	N (%)	8 (9.20%)	126 (13.52%)		8 (9.30%)	6 (6.98%)	

\*The time interval between ALT tests (day)=last ALT test date–First ALT test date.

ALT, alanine aminotransferase; TBIL, total bilirubin; DILI, drug-induced liver injury.

Таблица 1.

### Скорость нормализации АЛТ и скорость снижения АЛТ на 50%

Уровни АЛТ в сыворотке показаны в таблице 2. В группе бициклола норма нормализации АЛТ составила 50,00%, что было значительно выше, чем в контрольной группе (24,42%,  $p = 0,0005$ ). Соответственно, группа бициклола продемонстрировала значительно более высокую скорость снижения АЛТ на 50% ( $p < 0,0001$ ). Тест превосходства показал граничное значение 9% для скорости нормализации АЛТ (97,5% ДИ, 11,65–39,51) и 25% для скорости снижения 50% АЛТ (97,5% ДИ, 25,10–56,30).

	ALT reduction between groups				Superiority test		
	Bicyclol (n=86)	Control (n=86)	$\chi^2$	p value	Rate difference with 97.5% CI	Boundary value	p value
ALT normalization rate	50.00%	24.42%	12.0440	0.0005	(11.65–39.51)	9.00%	0.0122
ALT reduction ≥50% rate	72.09%	31.40%	28.5231	<0.0001	(25.10–56.30)	25.00%	0.0197

ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval.

Таблица 2.

## Факторы, влияющие на нормализацию АЛТ

Возможные факторы, влияющие на скорость нормализации АЛТ, показаны в таблице 3. В одномерном логистическом регрессионном анализе пациенты с интервалами тестирования АЛТ более 14 дней продемонстрировали лучшую скорость нормализации АЛТ (отношение шансов [OR], 2,19; 95% ДИ, 1,10–4,38;  $p = 0,0263$ ). Как и ожидалось, лечение бициклолом значительно увеличило скорость нормализации АЛТ (OR 3,10; 95% ДИ 1,62–5,92;  $p = 0,0006$ ). Аналогичные результаты были получены при многомерном логическом регрессионном анализе. Интервал между тестами АЛТ и группирующим фактором (лечение бициклолом) был двумя важными влияющими факторами (OR, 2,71; 95% ДИ, 1,23–5,97;  $p = 0,0131$  и OR, 3,53; 95% ДИ, 1,69–7,35;  $p = 0,0008$  соответственно). Возраст значимо коррелировал с нормализацией АЛТ в одномерном логистическом регрессионном анализе, но при многомерной логической регрессии не было обнаружено статистической значимости. Подгрупповой анализ скорости нормализации АЛТ показан в таблице 4. Скорость нормализации АЛТ в группе бициклола была выше, чем в контрольной группе во всех подгруппах (разделяющие факторы: пол, исходный уровень АЛТ и противотуберкулезный препарат как подозреваемый препарат или нет).

Variables	Univariate logistic regression			Multivariate logistic regression		
	Wald chi-squared statistic	p value	Adjusted OR (95% CI)	Wald chi-squared statistic	p value	Adjusted OR (95% CI)
Time interval between ALT tests ( $\leq 14$ days vs $> 14$ days)	4.9343	0.0263	2.19 [1.10–4.38]	6.1603	0.0131	2.71 [1.23–5.97]
ALT baseline						
1–3 ULN						
3 ULN–5 ULN	0.1519	0.6967	1.13 [0.61–2.10]	1.1616	0.2811	0.66 [0.31–1.40]
$> 5$ ULN	2.1789	0.1399	0.45 [0.16–1.30]	2.6299	0.1049	0.34 [0.09–1.25]
TBIL baseline ( $\leq$ ULN vs $>$ ULN)	0.0001	0.9906	1.00 [0.72–1.40]	0.0413	0.8390	0.96 [0.63–1.45]
Sex (male vs female)	0.4106	0.5217	0.82 [0.44–1.52]	0.0526	0.8186	0.92 [0.45–1.89]
Age ( $< 45$ vs $\geq 45$ )	4.4985	0.0339	2.01 [1.05–3.83]	2.8471	0.0915	1.87 [0.90–3.87]
DILI classification (chronic vs acute)	0.8843	0.3470	0.57 [0.18–1.84]	0.8430	0.3586	0.54 [0.15–2.01]
Suspected drugs						
Anti-tuberculosis drugs						
Traditional Chinese Medicines	0.4990	0.4800	1.30 [0.63–2.72]	0.0075	0.9312	0.96 [0.38–2.41]
Anti-tumor drugs and immunomodulators	1.5478	0.2135	0.43 [0.12–1.62]	2.8062	0.0939	0.27 [0.06–1.25]
Others	2.3147	0.1282	0.59 [0.30–1.16]	2.5410	0.1109	0.51 [0.22–1.17]
Groups (Control vs Bicyclol)	11.6568	0.0006	3.10 [1.62–5.92]	11.3431	0.0008	3.53 [1.69–7.35]

ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; TBIL, total bilirubin; DILI, drug-induced liver injury; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Таблица 3.

Subgroup		Proportion of ALT normalization (%)		Statistic	p value
		Bicyclol	Control		
Sex	Male	50.98% (26/51)	25.58% (11/43)	6.3056	0.0120
	Female	48.57% (17/35)	23.26% (10/43)	5.4635	0.0194
ALT baseline	≥3 ULN	43.33% (13/30)	16.00% (4/25)	4.7706	0.0289
	<3 ULN	53.57% (30/56)	27.87% (17/61)	8.0253	0.0046
Anti-tuberculosis drug as suspected drug	Yes	56.25% (18/32)	31.25% (10/32)	4.0635	0.0438
	No	46.30% (25/54)	20.37% (11/54)	8.1667	0.0043
Traditional Chinese Medicines	Yes	50.00% (10/20)	33.33% (6/18)	1.0795	0.2988
	No	50.00% (33/66)	22.06% (15/68)	11.3738	0.0007
Cardiovascular system medicine	Yes	38.46% (5/13)	18.18% (2/11)	1.1861	0.2761
	No	52.05% (38/73)	25.33% (19/75)	11.1545	0.0008
Anti-tumor and immunomodulator	Yes	25.00% (2/8)	16.67% (1/6)	0.1414	0.7069
	No	52.56% (41/78)	25.00% (20/80)	12.6598	0.0004

ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal.

Таблица 4.

## Безопасность

Как показано в таблице 5, между двумя группами не было обнаружено различий в уровнях креатинина, азота мочевины крови, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов.

Parameters	Bicyclol, N (%)	Control, N (%)	Statistic ( $\chi^2$ )	p value
Creatinine	0 (0.00%)	1 (1.61%)	1.1215	0.2896
Blood urea nitrogen	5 (8.33%)	4 (7.02%)	0.0713	0.7895
Hemoglobin	3 (4.55%)	1 (1.59%)	0.9387	0.3326
Leukocytes	3 (5.45%)	3 (5.26%)	0.0020	0.9641
Platelets	3 (4.41%)	3 (4.41%)	0.0000	1.0000

Таблица 5.

## Обсуждение

DILI-R - это ретроспективное исследование с данными из 308 медицинских центров в крупных городах материкового Китая, проведенное для характеристики ЛПП у госпитализированных пациентов с 2012 по 2014 год, включая соответствующие лекарственные препараты и клинические особенности, а также оценку частоты ЛПП. 19 Используя базу данных DILI-R с 25 927 пациентами, настоящее ретроспективное исследование демонстрирует, что пероральный бициклол эффективен при ЛПП, на что указывает увеличение скорости нормализации АЛТ у пациентов, получавших бициклол, по сравнению с пациентами, получавшими только поддерживающую терапию. Не было различий в доле нарушения функции почек или аномалий крови между двумя группами.

По всему континентальному Китаю ежегодная заболеваемость ЛПП среди населения в целом оценивалась в 23,80 на 100 000 человек, 19 что выше, чем предполагаемая заболеваемость в Исландии (19,1 на 100 000), 4 во Франции (13,9 на 100 000), 5 в США. (2,7 / 100 000), 25 Испания (3,42 / 100 000), 26 и Швеция (2,4 / 100 000). 27 Хотя НАС может снизить смертность у взрослых пациентов с ОПН и печеночной энцефалопатией I-II степени (включая некоторых пациентов с идиосинкразическим ЛПП), 28 Эффективность НАС для пациентов без ОПЧН остается неизученной. Таким образом, для пациентов с ЛПП, не страдающей ОПН, нет других методов лечения, кроме прекращения приема вызывающего нарушение препарата. Однако отмена лекарственного препарата, вызывающего нарушение, иногда

может повлиять на лечение основных заболеваний пациента, таких как рак или туберкулез. Основываясь на наших выводах, бициклом имеет потенциал для лечения пациентов с ЛПП с повышенным уровнем АЛТ, вызванным противотуберкулезными препаратами, традиционной китайской медициной и другими. Хотя текущие данные были получены в ретроспективном исследовании, случайная выборка и исходный баланс между группами были достигнуты после PSM.

Фармакологические механизмы, лежащие в основе защитного действия бициклола при повреждении печени, многогранны. Бициклом может ингибировать экспрессию / активность ключевых воспалительных регуляторных факторов, таких как фактор ядерной транскрипции-кВ, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин- $1\beta$ , трансформирующий фактор роста- $\beta 1$  и индуцибельная синтаза оксида азота. Он ослабляет воспалительное повреждение, окислительное повреждение и патологический апоптоз гепатоцитов, вызванный активными формами кислорода. 29- 32 Ранее предполагалось, что бициклом может безопасно и эффективно лечить ЛПП, вызванные несколькими агентами, такими как противотуберкулезные препараты, 16 , 33 противотуберкулезных препарата, 34 противоревматических препарата, 35 противоопухолевых препаратов, 36 антипсихотические препараты, 37 статинов, 17 и другие препараты. На основании шести РКИ метаанализ продемонстрировал эффективность 91,11% у пациентов с ЛПП, получавших бициклом, что выше, чем в контроле (79,19%). 38 Согласно клиническим рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии, Существует очень ограниченное количество методов лечения ЛПП, кроме отмены лекарств, вызывающих нарушение. Таким образом, бициклом является многообещающим средством лечения ЛПП.

Наши результаты показывают, что бициклом безопасен с точки зрения побочных эффектов, что согласуется с результатами метаанализа. 38 О серьезных побочных эффектах не сообщалось. Однако из-за небольшого размера выборки во всех опубликованных отчетах мы не смогли обнаружить потенциально серьезные нежелательные явления, происходящие с низкой частотой.

Это исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, из-за ретроспективного характера настоящего исследования детали многих симптомов ЛПП, таких как зуд, лихорадка, тошнота, желтуха, тяжелая летаргия и анорексия, были недоступны. Неясно, может ли бициклом облегчить эти симптомы и признаки. Во-вторых, ретроспективные характеристики дизайна исследования оставляют его открытым для возможных ошибок и искажений. Мы попытались контролировать это смешение с помощью анализа оценки склонности, но не смогли контролировать возможные неизмеряемые переменные.

## **Выводы**

Результаты этого ретроспективного исследования с использованием большой общенациональной базы данных демонстрируют, что бициклом является потенциальным кандидатом для лечения пациентов с ЛПП. Поскольку настоящее исследование основано на ретроспективных данных, все еще необходимы крупномасштабные рандомизированные контрольные исследования для подтверждения эффективности и безопасности бициклола при лечении ЛПП.

### *Заявление о конфликте интересов:*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### *Финансирование:*

Авторы раскрыли получение следующей финансовой поддержки для исследования, авторства и / или публикации этой статьи: Эта работа финансировалась Основным проектом Национального Двенадцатого Пятого Плана (2012ZX09303-001) и Основным Проектом Национального Тринадцатого Пятого Плана (2012ZX09303-001). Plan (2017ZX09304016), Национальный фонд естественных наук Китая

(NSFC 81670524), Центр развития шанхайской больницы Шэнкан (16CR2009A) и Центр клинических исследований Медицинской школы Шанхайского университета Цзяо Тонг (DLY201607).

## Рекомендации:

1. Капловиц, Н. Идиосинкразическая гепатотоксичность лекарств. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 489 - 499.
2. Макинтайр, К. Гепатотоксичность, связанная с лекарственными средствами. *N Engl J Med* 2006; 354: 2191 - 2193.
3. Чаласани, Н.П., Хаяси, РН, Бонковски, Х.Л., и др. Клинические рекомендации ACG: диагностика и лечение идиосинкразического лекарственного поражения печени. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950 - 966.
4. Björnsson, ES, Bergmann, OM, Björnsson, HK, et al. Заболеваемость, клинические проявления и исходы у пациентов с лекарственным поражением печени среди населения Исландии в целом. *Гастроэнтерология* 2013; 144: 1419 - 1425.
5. Sgro, C, Clinard, F, Ouazir, K, et al. Заболеваемость травмами печени, вызванными лекарственными препаратами: французское популяционное исследование. *Гепатология* 2002; 36: 451 - 455.
6. Рувим, А., Кох, Д.Г., Ли, ВМ. Лекарственная острая печеночная недостаточность: результаты многоцентрового проспективного исследования в США. *Гепатология* 2010; 52: 2065 - 2076.
7. Вэй, Дж., Бергквист, А., Брум, У. и др. Острая печеночная недостаточность в Швеции: этиология и исход. *J Intern Med* 2007; 262: 393 - 401.
8. Филипс, Калифорния, Августин, П., Раджеш, С. и др. Связанная с дополнительной и альтернативной медициной травма печени, вызванная лекарственными средствами, в Азии. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7: 263 - 274.
9. Ли, В.М., Хайнан, Л.С., Россаро, Л. Внутривенное введение N-ацетилцистеина улучшает выживаемость без трансплантата на ранней стадии острой печеночной недостаточности без приема ацетаминофена. *Гастроэнтерология* 2009; 137: 856 - 864.
10. Баниасади, С., Эфтехари, П., Табарси, П. Защитный эффект N-ацетилцистеина на гепатотоксичность, вызванную противотуберкулезными препаратами. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1235 - 1238.
11. Инь, Х., Цзюнь-Пинг, С., Ан-Линь, М. и др. Рандомизированное контролируемое витамином Е исследование бициклола и метформина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с нарушением глюкозы натощак. *Clin Drug Investigation* 2014; 34: 1 - 7.
12. Лю, ГТ, Ли, У, Вэй, НЛ, и др. Механизм защитного действия бициклола против CCl<sub>4</sub>-индуцированного поражения печени у мышей. *Liver Int* 2005; 25: 872 - 879.
13. Ван, Х., Ли, Ю. Защитный эффект бициклола при острой печеночной недостаточности, вызванной липополисахаридом и d-галактозамином у мышей. *Eur J Pharmacol* 2006; 534: 194 - 201.
14. Zhao, TM, Wang, Y, Deng, Y, et al. Бициклом ослабляет острое повреждение печени, активируя аутофагию, антиоксидантные и противовоспалительные свойства у мышей. *Front Pharmacol* 2020; 11: 463.

15. Чжао, Т., Мао, Л., Ю, З. и др. Терапевтический потенциал бициклола при заболеваниях печени: уроки синтетического препарата на основе производных трав в традиционной китайской медицине. *Инт Иммунофармакол* 2021; 91: 107308.
16. Чу, Н.Х., Ли, Л., Чжан, Х, и др . Роль бициклола в предотвращении лекарственного поражения печени у больных туберкулезом с заболеванием печени. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 475 - 480.
17. Naiqiong, W., Liansheng, W., Zhanying, H, et al. Многоцентровое и рандомизированное контролируемое исследование бициклола в лечении статин-индуцированной травмы печени. *Med Sci Monit* 2017; 23: 5760 - 5766.
18. Малдер Р., Сингх А.Б., Гамильтон А. и др. Ограничения использования рандомизированных контролируемых исследований в качестве основы для разработки рекомендаций по лечению. *Evid Based Ment Health* 2018; 21: 4 - 6.
19. Шен, Т., Лю, Й, Шан, Дж. И др. Заболеваемость и этиология лекарственного поражения печени в материковом Китае. *Гастроэнтерология* 2019; 156: 2230 - 2241.
20. Рокки, округ Колумбия, Сефф, Л.Б., Рочон, Дж. И др. Оценка причинно-следственной связи при лекарственном поражении печени с использованием структурированного процесса экспертного заключения: сравнение с методом оценки причинно-следственной связи Русселя-Уклафа. *Гепатология* 2010; 51: 2117 - 2126.
21. Ван, И, Цай, Х, Ся, Дж, и др. Основные концепции и процедуры исследования индексов склонности. *Китайский эпидемиологический журнал* 2010; 31: 347 - 348.

Google Scholar

22. Wang, Y, Wang, Z, Gao, M, et al. Эффективность и безопасность инъекции изоглицирризината магния у пациентов с острым лекарственным поражением печени: испытание фазы II. *Liver Int* 2019; 39: 2102 - 2111.
23. Li-Na, T, Feng, L, Zan, S, et al. Изоглицирризинат магния, используемый для лечения острой дисфункции печени, вызванной химиотерапевтическими препаратами: клиническое испытание фазы III. *Опухоль* 2012 г.; 32: 738 - 742.
24. Штайнер, П.М., Го, С., Фрейзер, М.В. Анализ оценки склонности: статистические методы и приложения. *Психометрика* 2010; 75: 775 - 777.
25. Вега, М., Верма, М., Бесвик, Д. и др. Частота травм печени, вызванных лекарствами, травами и диетическими добавками: предварительные результаты эпиднадзора, проводимого гастроэнтерологами, среди населения штата Делавэр. *Drug Saf* 2017; 40: 783 - 787.
26. Андраде, Р.Дж., Лусена, М.Л., Фернандес, М.К., и др. Поражение печени, вызванное лекарственными средствами: анализ 461 случая, представленного в испанский регистр за 10-летний период. *Гастроэнтерология* 2005; 129: 512 - 521.
27. Де Абахо, Ф.Дж., Монтеро, Д., Мадурга, М. и др. Острое и клинически значимое повреждение печени, вызванное лекарственными средствами: популяционное исследование случай-контроль. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 58: 71 - 80.
28. Ли В.М., Хайнан Л.С., Лоренцо Р. и др. Внутривенное введение N-ацетилцистеина улучшает выживаемость без трансплантата на ранней стадии острой печеночной недостаточности без приема ацетаминофена. *Гастроэнтерология* 2009; 137: 856 - 864.
29. Yu, Y, Chen, H, Li, Y. Влияние бициклола на цисплатин-индуцированную гепатотоксичность у мышей с опухолями гепатокарциномы 22. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 104: 300 - 305.

30. Yao, XM, Chen, H, Li, Y. Защитный эффект бициклола на повреждение печени, вызванное тепловой ишемией / реперфузией печени у крыс. *Hepatol Res* 2010; 39: 833 - 842.
31. Лу, ХЕ, Сюй, Н, Яо, НР и др. Бициклом ослабляет продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов в гепатоцитах L02, стимулированных CpG-ДНК, путем ингибирования активации p65-NF-kappaB и p38-MAPK. *Pharmazie* 2010; 65: 206 - 212.
32. Бао, ХQ, Лю, GT. Участие HSP70 в защите бициклола от апоптоза клеток HepG2, отравленных d-галактозамином. *J Asian Nat Prod Res* 2010; 12: 313 - 323.
33. Лю, Х, Чжао, М, Ми, Дж и др. Защитное действие бициклола на повреждение печени у крыс, вызванное противотуберкулезными препаратами. *Молекулы* 2017; 22: 524.
34. Ху, Х, У, Н, Wang, W и др. Наблюдение за эффективностью таблеток бициклола для лечения лекарственного поражения печени после трансплантации почки. *Журнал гастроэнтерологии и гепатологии* 2012; 21: 342 - 344.
35. Ци Хайюй, DT. Клинические исследования бициклола в лекарственном средстве, вызванном повреждением печени, вызванным противоревматическими лекарствами. *Журнал гастроэнтерологии и гепатологии* 2013; 22: 1147 - 1150.
36. Сяюань Ли, Цзяньфэн Чжоу, Шучан Чен и др. Роль бициклола в предотвращении повреждения печени, вызванного химиотерапевтическими агентами, у больных раком старше 60 лет. *Журнал международных медицинских исследований*. 2014; 42: 906 - 914.
37. Лю, Дж., Дж., Х., Ю, Дж. И др. Влияние бициклола на активность MDA и SOD в сыворотке при лекарственном поражении печени, вызванном антипсихотическим препаратом. *Китайский журнал лабораторной диагностики* 2014; 18: 1473 - 1475.
38. Ван Айхуа, FX. Мета-анализ эффективности и безопасности противовоспалительных средств защиты печени для лечения лекарственного поражения печени. *Печень* 2016; 21: 471 - 474.